

**Ophthalmological depot product****Publication number:** DE3722837**Publication date:** 1989-01-19**Inventor:** KREUTER JOERG PROF DR (DE); SPEISER PETER  
PROF DR (CH)**Applicant:** RUETGERSWERKE AG (DE)**Classification:****- international:** **A61K9/00; A61K9/51; A61K9/58; A61K9/00; A61K9/51;  
A61K9/52;** (IPC1-7): A61K9/58; A61K31/78**- European:** A61K9/00M16; A61K9/51**Application number:** DE19873722837 19870710**Priority number(s):** DE19873722837 19870710**Report a data error here****Abstract of DE3722837**

The invention relates to the use of nanoparticles based on substituted or unsubstituted acrylates which contain ophthalmological agents in entrapped form, or onto which ophthalmological agents are absorbed, as ophthalmological depot products.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND

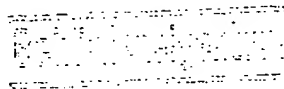


DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3722837 A1**

⑤① Int. Cl. 4:  
**A61 K 9/58**  
A 61 K 31/78

②① Aktenzeichen: P 37 22 837.4  
②② Anmeldetag: 10. 7. 87  
④③ Offenlegungstag: 19. 1. 89



DE 3722837 A1

⑦① Anmelder:  
Rütgerswerke AG, 6000 Frankfurt, DE

⑦② Erfinder:  
Kreuter, Jörg, Prof. Dr., 6380 Bad Homburg, DE;  
Speiser, Peter, Prof. Dr., Zürich, CH

⑤④ Ophthalmisches Depotpräparat

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Nanopartikeln auf Basis von substituierten oder unsubstituierten Acrylaten, die ophthalmische Wirkstoffe in eingeschlossener Form enthalten oder an die ophthalmische Wirkstoffe absorbiert sind, als ophthalmische Depotpräparate.

DE 3722837 A1

## Patentansprüche

1. Verwendung von Nanopartikeln auf Basis von substituierten oder unsubstituierten Acrylaten, die ophthalmische Wirkstoffe in eingeschlossener Form enthalten oder an die ophthalmische Wirkstoffe adsorbiert sind, als ophthalmische Depotpräparate.
2. Ophthalmische Depotpräparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie Nanopartikel auf Basis von substituierten oder unsubstituierten Acrylaten enthalten, die ophthalmische Wirkstoffe in eingeschlossener Form enthalten oder an die ophthalmische Wirkstoffe adsorbiert sind.
3. Ophthalmische Depotpräparate nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie Nanopartikel enthalten auf der Basis von Alkylcyanacrylaten mit Alkylketten von 3 bis 8 C-Atomen.
4. Ophthalmische Depotpräparate nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie Nanopartikel enthalten auf der Basis von Alkylcyanacrylaten mit Alkylketten von 4 bis 6 C-Atomen.
5. Ophthalmische Depotpräparate nach den Ansprüchen 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Nanopartikel Pilocarpin in eingeschlossener Form enthalten.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendungsart von Nanopartikeln auf der Basis von substituierten oder unsubstituierten Acrylpolymeren, die entsprechende Wirkstoffe in eingeschlossener Form enthalten oder an die entsprechenden Wirkstoffe adsorbiert sind.

Aus DE-OS 26 11 143 sind derartige Nanopartikel auf der Basis von Acrylaten oder Methacrylaten bekannt, die als parenterales oder orales Depotpräparat verwendet werden können.

Aus EP-B 00 07 895 und EP-A 00 64 967 sind pharmazeutische Zubereitungen bekannt, die mit Wirkstoffen beladene Nanopartikel auf der Basis von Alkylcyanacrylaten enthalten und die zur oralen, kutanen, perkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung verwendet werden.

Eine Verwendung derartiger Partikel als ophthalmische Präparate, d. h. als Präparate, die in der Augenheilkunde eingesetzt werden, bevorzugt solche, die als Augentropfen verwendet werden, wurde bislang nicht für möglich erachtet, weil man davon ausging, daß derartige Partikel zu schnell durch die Tränenflüssigkeit von ihrem Einsatzort weggeschwemmt würden, bevor die Wirkstoffe in nennenswertem Umfang freigesetzt werden.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Nanopartikel auf der Basis von substituierten oder unsubstituierten Acrylaten, die ophthalmische Wirkstoffe in eingeschlossener Form enthalten oder an die ophthalmische Wirkstoffe adsorbiert sind, doch als wirksame ophthalmische Präparate eingesetzt werden können.

Die Wirkung entsprechender Präparate setzt rasch ein und wird bei einem hohen Wirkungsgrad während längerer Zeit gleichmäßig gehalten. Obwohl die Präparate mit Sicherheit von der Tränenflüssigkeit sehr schnell verdünnt und weggespült werden, ist die Wirksamkeitsdauer überraschenderweise wesentlich länger als die der reinen Wirkstoffe.

Nanopartikel auf der Basis von substituierten oder unsubstituierten Acrylaten, die ophthalmische Wirkstoffe

in eingeschlossener Form enthalten oder an die ophthalmische Wirkstoffe adsorbiert sind, lassen sich daher mit gutem Erfolg als ophthalmische Depotpräparate einsetzen.

- 5 Die Erfindung erfaßt daher die Verwendung dieser Nanopartikel als ophthalmische Depotpräparate gemäß Anspruch 1 sowie Nanopartikel enthaltende ophthalmische Depotpräparate gemäß der Ansprüche 2 bis 5.

Ophthalmische Präparate im Sinne der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, die in Form einer Lösung oder einer Salbe auf den Augapfel oder zwischen Augenlid und Augapfel eingebracht werden.

Derartige Präparate werden im wesentlichen bei folgenden Erkrankungen des Auges angewandt: Konjunktivitis, allergische Reaktionen oder Glaucom.

Diese Präparate enthalten bevorzugt Wirkstoffe (häufig in Form von wasserlöslichen Salzen) der folgenden Gruppen entweder als alleinige Wirkstoffe oder in Kombination oder mit Antiseptika oder Konservierungsmitteln:

Antiallergika (H1-Antagonisten), wie z. B.

Antazolin,  
Mepyramin,  
Pheniramin,  
Chromaglicinsäure

Antibiotika, wie z. B.

Chloramphenicol  
Chlortetracyclin  
Rifamycin  
Gentamycin

Antiinflammatorika, wie z. B.

Indometacin

Betarezeptorenblocker, wie z. B.

Timolol  
Betaxolol

Mydriatika, wie z. B.

Atropin

Virustatika, wie z. B.

5-Fluorouracil  
Iodoxouridin  
Aciclovir

Beta-Sympatholytika, wie z. B.

Alpha-Sympathomimetika, wie z. B.

Clonidin,  
Epinephrin,  
Naphazolin,  
Oxedrin,  
Phenylephrin,

Parasympathomimetika, wie z. B.

Carbachol,  
Pilocarpin,  
Ecothiopatiodid,

Steroide, wie z. B.

Cortison,  
Hydrocortison,  
Bethamethason,  
Prednisolon

Bei allen diesen Wirkstoffen besteht ein Bedarf nach einer zuverlässigen, über einen längeren Zeitraum gleichmäßig wirkenden Depotform, damit die entsprechenden Patienten diese Wirkstoffe möglichst nur ein- oder zweimal pro Tag applizieren müssen.

Nanopartikel sind feste Partikel von einer Größe zwischen 10 und 1000 Nanometer, die in an sich bekannter Weise durch Mizellare Polymerisation von Monomeren hergestellt werden.

Wird diese Polymerisation in Anwesenheit von pharmazeutischen Wirkstoffen durchgeführt, dann enthalten die Nanopartikel den oder die pharmazeutischen Wirkstoffe in eingeschlossener Form. Werden die pharmazeutischen Wirkstoffe direkt nach der Polymerisation zum Reaktionsmedium gegeben, so werden Nanopartikel erhalten, an die die Wirkstoffe adsorbiert sind.

Wenn die Arzneistoffe zu schwerlöslich sind, können auch organische Kosolventien zugesetzt werden, die dann durch Gefriertrocknung oder Sprühtrocknung unter aseptischen Bedingungen entfernt werden müssen.

Monomere, die die Basis für die erfindungsgemäß verwendeten Nanopartikel darstellen, sind substituierte oder unsubstituierte Acrylsäuren, -amide oder -alkylester mit Alkylgruppen mit 3 bis 8 C-Atomen. Substituierte Acrylsäuren sind insbesondere Methacryl- oder Cyanacrylsäure.

Bevorzugte Monomere sind Alkylcyanacrylsäureester mit Alkylketten mit 3 bis 8 C-Atomen, insbesondere mit verzweigten oder unverzweigten Alkylketten mit 4 bis 6 C-Atomen. Diese Monomere wie Butyl-, i-Butyl-, Pentyl-, i-Pentyl-, Hexyl-, i-Hexylcyanacrylat sowie die aus ihnen hergestellten Nanopartikel zeichnen sich durch die folgenden Eigenschaften besonders aus: Gutes Polymerisationsverhalten, hohes Bindevormögen für Wirkstoffe und eine gute biologische Abbaubarkeit und niedrige Toxizität der Polymere.

Die mit diesen Wirkstoffen beladenen Nanopartikel zeigen nach der Applikation am Auge eine im Vergleich zum reinen Wirkstoff um bis zum 4fachen verlängerte Wirkungsdauer. Während der Wirkungsdauer ist eine gleichmäßige Wirkung zu beobachten. Durch die Nanopartikel werden keine zusätzlichen Irritationen hervorgerufen.

Darüber hinaus wurde überraschenderweise gefunden, daß am entzündeten Auge eine bevorzugte Anreicherung wirkstoffbeladener Nanopartikel erfolgt, die bis zum 5fachen Wert der Nanopartikelkonzentration am gesunden Auge ansteigt.

Zusätzlich wird beim entzündeten Auge eine Verschiebung der Anreicherung in Richtung einer bevorzugten Anreicherung auf der Conjunctiva beobachtet. Während am gesunden Auge lediglich 2–3 mal mehr Nanopartikel auf der Conjunctiva sind als auf der Cornea, erhöht sich dieser Wert beim kranken Auge auf mehr als 5fache. Dies ist z. B. bei einer Steroidbehandlung, bei der man gezielt die Conjunctiva behandeln will, von besonderem Vorteil.

#### Beispiel

Analog zu Beispiel 1 der EP-A 00 64 967 werden Nanopartikel hergestellt aus 2-Ethyl-butylcyanacrylat, wobei die Polymerisation in Gegenwart von 2% Pilocarpinnitrat erfolgt. Dabei werden Nanopartikel erhalten, die 15% Pilocarpinsalz enthalten. Diese Nanopartikel werden in einem Citrat-Puffer (pH 5) in einer Konzentration von 5% suspendiert.

Die Wirkung dieses Präparates wird gezeigt durch die

Senkung des intraokularen Drucks (IOP) an Kaninchen, deren intraokularer Druck zuvor durch Behandlung mit Betamethason erhöht worden war.

Als Vergleich dient eine 2%ige isotonische Lösung von Pilocarpinnitrat.

Nach dem Eintropfen des erfindungsgemäßen Nanopartikel-Präparates (NP-Präparat) bzw. der Vergleichslösung in die Augen der entsprechend vorbehandelten Versuchstiere werden folgende Werte erhalten:

Zeit (h)	IOP (mm Hg) Lösung 2%	NP-Präparat	Basislinie
0	24,3	25,9	26,1
1	20,2	22,2	
2	21,1		
3	22,9	21,5	24,5
4	23,3		
5	25,1	21,7	
6			24,7
7		21,4	
9		22,9	25,1
24		26,1	25,1

- Leerseite -